

(平成27年度中山恒明研究奨励賞受賞者研究発表)
ヒト系球体内皮細胞におけるカベオラを介すアルブ
ミンの新通過経路と排出経路

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-08-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 森山, 能仁, 唐澤, 一徳, 佐々木, 佳代, 内田, 啓子, 新田, 孝作 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031665

ていた。

2. カドミウムによる肺癌の悪性転化機構の解明

(衛生学公衆衛生学 (一)) 藤木恒太

タバコ煙中に含まれる発癌物質カドミウム (Cd) の肺癌発生への関与が実験的および疫学的に示唆されている。しかしながら、肺癌細胞の悪性化に及ぼす Cd 曝露の詳細な作用機構は明らかではない。我々は、HK-2 ヒト近位尿管由来上皮細胞において、Cd が転写因子 Notch1 シグナル伝達系活性化を介した細胞毒性を惹起することを見出した。そこで、本研究は、Cd 曝露の肺癌細胞に対する慢性影響と Notch1 活性化の重要性を明らかにすることを目的とした。その結果、Cd を曝露した A549 ヒト肺基底上皮腺癌細胞では、EMT の惹起、ストレスファイバーの形成、細胞移動能の上昇、抗癌剤に対する抵抗性が認められた。また、Notch family のうち Notch1 のみ Cd 曝露によりその発現量が上昇し、Notch1 活性化型である Notch1-ICD の発現量、Notch1 のターゲット因子である転写因子 Snail および Slug の発現量が上昇した。さらに、Notch1 を siRNA により機能阻害すると、上記の Cd 曝露による影響が部分的にすべて抑制された。また、慢性 Cd 曝露によって獲得した A549 細胞の形質変化は、Cd を細胞内外から完全に除去しても、維持されることが示された。以上の結果から、カドミウム曝露によって、Notch1 経路が活性化することが、肺癌の悪性化に関わると考えられた。

[平成 27 年度佐竹高子研究奨励賞受賞者研究発表]

1. 肥満合併 2 型糖尿病に関する研究：DIACET データから

(内科学 (第三)) 中神朋子

近年、肥満を合併した糖尿病患者が急速に増加しているが、糖尿病の発症のみならず、発症後の合併症予防の点から体重管理の重要性が指摘されている。そこで、糖尿病センターに通院中の 2 型糖尿病患者の肥満度からみた療養状況を横断的に分析した。大規模コホート研究 DIACET 参加者のうち、療養実態調査に参加した 2 型糖尿病患者で生活習慣に関する質問票に返答した 6,518 名 (平均年齢 65.6 ± 11.8 歳, 男 4,096 名) の BMI を 5 分割 (<20 , $20 \sim 24$, $25 \sim 29$, $30 \sim 34$, 35 kg/m^2) し男女別に検討。平均 BMI は男 $24.4 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$, 女 $24.4 \pm 4.7 \text{ kg/m}^2$ 。BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$: 男 36.9%, 女 38.2%。以下、BMI との関連を述べる。男女とも、年齢、糖尿病罹病期間、HDL-C と負の、HbA1c, 中性脂肪, LDL-C, 睡眠時無呼吸症候群, 多汗の有病率, 鬱症状の気分 (物事への興味, 落ち込み, 寝つきの悪さ, 疲労感他) に関連したスコアと正の相関 ($p < 0.05$), DTSQ の各項目とは負の相関を示した (すべて $p < 0.001$)。また、肥満度と喫煙率には関

連なく、飲酒率と負の相関 ($p < 0.001$)、低レベルの運動の比率 ($p < 0.001$)、朝食の欠食率と 22 時以降の夕食摂取率とは正の相関を示し ($p < 0.05$)、睡眠時間は負の相関 ($p < 0.001$) を示した。DIACET の 2 型糖尿病患者は 4 割が肥満を呈しており、肥満度は推定糖尿病発症年齢, QOL, 治療満足度と負の相関, 心血管危険因子や食・運動習慣の悪化, 治療薬数と正の相関を示した。糖尿病発症以前の小児期からの肥満阻止を意識した啓発とともに、糖尿病発症後は減量を意識した療養指導や薬剤選択が急務と思われた。

[平成 27 年度中山恒明研究奨励賞受賞者研究発表]

1. 肝細胞癌に対する安全な高難度肝臓手術の確立 (消化器外科学)

有泉俊一・小寺由人・高橋 豊・大森亜紀子・山下信吾・根本 慧・片桐 聡・江川裕人・山本雅一

[目的] 肝細胞癌 (HCC) には系統的肝切除が推奨されている。しかし系統的肝切除は高難度手術に分類され術死 (2%) や在院死 (4%) が多い。高難度肝臓手術の合併症、術死について年代毎に検討した。[方法] 1985 年から 2014 年までに、HCC に対し高難度肝臓手術を行った 1250 例の合併症と術死について 5 年毎の年代別に検討した。高難度肝臓手術は、三区域切除、右または左肝切除、区域切除とした。合併症は Clavien-Dindo 分類 Grade III 以上とした。肝切除手技 (グリソン鞘一括処理) は 1980 年代に確立した。出血コントロールは、1990 年代はプリングル法で行い、2000 年代はプリングル法に肝下部 IVC クランプを併用し、2010 年代は低 CVP 麻酔 (頭位挙上体位, 低換気量, 輸液制限など) を併用した。[結果] 手術時間は年代別に差は無く 4 時間 (中央値) であった。出血量 (中央値) は年代とともに低下した (85~89 年 2 L, 90~94 年 1.4 L, 95~99 年 1.6 L, 00~04 年 1.2 L, 05~09 年 0.9 L, 10~14 年 0.7 L)。合併症も減少し (85~89 年 47%, 90~94 年 26%, 95~99 年 30%, 00~04 年 18%, 05~09 年 19%, 10~14 年 15%)、術死も低下した (85~89 年 5.3%, 90~94 年 4.4%, 95~99 年 2.6%, 00~04 年 1.7%, 05~09 年 0.5%, 10~14 年 0.6%)。[結語] HCC に対する高難度肝臓手術は、様々な工夫により安全に行われている。

2. ヒト糸球体内皮細胞におけるカベオラを介するアルブミンの新通過経路と排出経路

(内科学 (第四)) 森山能仁・唐澤一徳・佐々木佳代・内田啓子・新田孝作

[背景] 我々はヒト糸球体内皮細胞表面 (hGEC) に存在するカベオラを介するアルブミンが細胞内に取り込まれることを発見し、フェネストラに加えてアルブミンの通過経路となりアルブミン尿の新機序となり得る可能性を

報告した (J Cell Biochem 2015). さらにアルブミンのカベオラ進入経路に続く細胞内の通過・排出経路を調べた. [方法・結果] hGEC に緑色標識アルブミンを2時間培養後, エンドソーム, ゴルジ体, 小胞体, リソソーム, プロテオソーム, 微小管, アクチンのマーカーと二重染色を行い共焦点顕微鏡にて観察したところ, エンドソーム以外のマーカーとも二重染色されず, アクチンや微小管などの細胞骨格を介さずに細胞内を移動しエンドソームに到達し, エンドソームでゴルジ体や小胞体, リソソーム, プロテオソームなどはバイパスし, 細胞の反対側より排出されるよう選別される可能性が示唆された. また Transwells plate を用いた細胞実験にてカベオラ阻害剤によりアルブミン透過が抑制され, ネフローゼ症候群モデルマウスを用いた動物実験でアルブミン尿の減少が得られたことより, このカベオラ経路は新たなアルブミン尿発現の原因経路として示唆された. [結語] アルブミンはカベオラに被包され, エンドソームに到達後, 各オルガネラ, 細胞骨格と独立し細胞内を移動し直接反対側に排泄され, 新たなアルブミン尿の原因として可能性をもつカベオラ経路として考えられた.

〔第 11 回研修医症例報告会〕

1. 重症筋無力症と Isaacs 症候群に合併した後天性血友病 A

(¹卒後臨床研修センター, ²神経内科, ³血液内科)

○金野 史¹・◎武田貴裕²・鈴木美紀²・清水優子²・飯嶋 睦²・田中淳司³・北川一夫²

〔症例〕69歳男性. [主訴] 全身の紫斑, 皮下血腫. [現病歴] 2014年初め(67歳時)より四肢筋力低下を自覚し近医を受診. 筋電図にて疲労現象を認め, 抗アセチルコリン受容体抗体陽性が判明し重症筋無力症と診断. 当院当科に転院しプレドニゾロン(PSL)20mg/日で開始, 免疫グロブリン大量療法, 免疫吸着療法が施行され症状は改善した. しかしその数ヵ月後より四肢筋のこむら返りが頻繁に出現. 針筋電図で豊富なミオキミア放電, 筋線維束収縮電位を認め, 抗VGKC抗体が陽性と判明し Isaacs 症候群と診断. PSLを30mg/日へ増量, 免疫グロブリン大量療法, 免疫吸着療法を再度施行し症状は改善した. その約1年後(69歳時), 四肢体幹の皮下血腫, 鼻出血が出現した. 当院血液内科を受診し活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長, 第VIII因子活性低下, 第VIII因子インヒビター高値の所見から後天性血友病Aと診断. PSL70mg/日へ増量とし経過観察したところ, その後インヒビターの低下, APTTの正常化, 出血症状の消退を認めた. [考察] 後天性血友病Aは稀な疾患であるが, 高齢者, 自己免疫疾患, 悪性腫瘍を有する患者に合併して発症しやすいことが知られてい

る. 本例は重症筋無力症および Isaacs 症候群が先行し, その約2年後に後天性血友病Aを発症した. これらを合併した後天性血友病Aの例は調べた範囲では報告がなく, 非常に稀と考えられた.

2. 診断が困難であった関節リウマチの1例

(東医療センター¹卒後臨床センター, ²内科)

○荒井誠大¹・◎高木香恵²・小川哲也²・佐倉 宏²

〔症例〕31歳 Sotos 症候群の男性. [主訴] 両上肢のしびれと握痛, 体動困難, 左足の疼痛. [現病歴] 入院4ヵ月前より左第2指MP関節の腫脹出現. 近医整形外科を受診したが診断得られず経過観察となった. しかし徐々に両肩関節の可動域制限, 握力低下, 歩行困難が加わったため再度同医を受診しXP, 血液検査を施行されたが診断得られず神経疾患を疑われ当院内科を紹介受診となった. [現症] 両肩関節の可動域制限, 両第2, 3, 4MP関節の腫脹・圧痛あり. MMTは頸筋, 前鋸筋, 三角筋, 上腕二頭筋, 上腕三頭筋で4/5と低下を認めたが再現性は不良であった. [検査結果] 血液検査ではCRP1.3mg/ml, RF陽性, 抗CCP抗体陽性. XPでは特記すべき所見なし. MRI検査で大腿筋に炎症所見, 針筋電図検査で三角筋, 上腕二頭筋に神経原性変化を軽度認めた. [経過] 関節リウマチと診断しメトトレキサート内服開始後症状, 炎症所見の改善を認めた. [考察] Sotos 症候群は常染色体優性遺伝の過成長症候群の一つである. 過成長, 大頭症, 発達遅延を特徴とするが, 骨成長に筋肉の発達が伴わないため全身の筋緊張が低下し筋力低下を認めることがある. 同症例も全身の筋力低下があり, その上, 関節の腫脹, 疼痛が加わったため関節症状より筋症状が主となったこと, さらに精神遅滞のため正確な情報を得難かったことが診断を困難にさせた原因と考える. 種々の鑑別・考察を必要とした貴重な症例であった.

3. 肺腺癌化学療法中に皮膚転移と小腸転移をきたし小腸穿孔を起こした1例

(¹卒後臨床研修センター, ²内科学(第一), ³病理診断科, ⁴皮膚科, ⁵外科学(第二))

○土屋海士郎¹・◎有村 健²・山本智子³・武山 廉²・多賀谷悦子²・近藤光子²・川島 眞⁴・岡本高宏⁵・長嶋洋治³・玉置 淳²

近年, 肺癌に対する集学的治療の進歩により比較的長期生存例も増えていることから, 稀な臓器への転移も散見されるようになってきている. 今回, 我々は肺腺癌化学療法中に皮膚転移と小腸転移をきたし小腸穿孔を起こした稀な症例を経験したため報告する. 症例は67歳男性. 関節リウマチで加療中, 2015年5月頃より右季肋部痛が出現したため同年8月に前医でPET/CT施行され, 右肺底部の浸潤影および右肺門部リンパ節, 胸膜直下にFDG集積を認めた. 同年10月, 精査目的に当科で気管支鏡検査